RÉPUBLIQUE FRANÇAISE (11) N° de publication : 2 747 678 (à n'utiliser que pour les A. INSTITUT NATIONAL commandes de reproduction) DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE (21) N° d'enregistrement national : : : : 96 05002 December 300 State Sec (51) Int Cis : C 07 D 498/04, A 61 K 31/535 // (C 07 D 498/04. 265:00, 235:00) - 160 () g the decide of the contract of the second of th (12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION **A1** (22) Date de dépôt : 22.04.96. (71) Demandeur(s) : SYNTHELABO SOCIETE ANONYME (30) Priorité : Birthryet Ball (72) Inventeur(s): EVEN LUC, DEFOSSE GERARD, JEGHAM SAMIR et BOVY PHILIPPE! 20 కోసంలో నారులో ఉందివలైదు. ఎందిరుకా తెక్క 43 Date de la mise à disposition du public de la demande : 24.10.97 Bulletin 97/43. 56 Liste des documents cités dans le repport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule. 60 Références à d'autres documents nationaux (73) Titulaire(s): ortini 175 (74) Mandataire: COMPOSES: DERIVES D'IMIDAZOBENZOXAZINE, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET: LEURS UTILISATIONS EN THERAPEUTIQUE. (57) Composés dérivés d'imidazobenzoxazine de formule d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, y compris de mélanges racémiques, et jeurs sels d'addition à compris de mélanges racémiques, et leurs sels d'addition à k y .. 도 des acides. leurs procédés de préparation et leurs utilisations en thérapeutique. I () 形化 1 () 15 20000 2 35 7 5 2 dans laquelle R, et R, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un groupe alkyle, alkényle, cycloalkyle, cycloalkényle ou alkylènecycloalkyle, ou R, et R, ensemble, forment un groupe cycloalkyle, R, représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe nitro, amino, alkylämino, dlalkylamino, acylamino, cyano, carboxamide, COOH, aminométhylène, amidino, alkyle, fluoroalkyle, aralkylamino ou un groupe -SONR,R, ou -NR,SO,R, R, représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, alkényle, cycloalkényle, cycloalkényle, aralkyle, alkoxyalkyle, fluoroalkyle, phénoxyalkyle, ou un groupe - (CH,) m-NR,SO,R, cCH,) -SO,NR,R, ou - (CH,) -CONR,R, Y représente O, NH, N-alkyle ou S et n est égal à 0, 1 ou 2, sous forme

1

La présente invention concerne de nouveaux composés dérivés d'imidazobenzoxazine leurs procédés de préparation, des compositions pharmaceutiques les contenant, ainsi que des intermédiaires de synthèse.

5

. 3

Les dérivés d'imidazobenzoxazine selon la présente invention, présentent une formule générale I

dans laquelle:

- Ridet Right Rentiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un groupe alkyle alkenyle, con les cycloalkyle, cycloalkényle ou alkylènecycloalkyle, and etal (ou R₁ et R₂ ensemble, forment un groupe cycloalkyle, comen * R, représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe 20 nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, acylamino, cyano, carboxamide, -COOH, aminométhylène, amidino, alkyle, fluoroalkyle, aralkylamino ou un groupe -SO2NR5R6 ou -NR7SO2R8, dans lesquels R5, R6, R7 et_R₈, représentent_un_atome_d'hydrogène_ou_un_groupe_alkyle, 25 * Ra represente un atome d'hydrogene, un groupe alkyle. alkényle, cycloalkyle, cycloalkényle, aralkyle, alkoxyalkyle, fluoroalkyle, phénoxyalkyle, ou un groupe -(CH₂) -NR₉SO₂R₁₀, -(CH₂) -SO₂NR₁₁R₁₂ ou -(GH₂) -CONR₁₃R₁₄, dans lesquels m, v et z, sont égaux à 2 ou 3, et Rg, R10, R11, R₁₂, R₁₃ et R₁₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, alkényle, cycloalkyle 307 413 ou cycloalkényle,
 - * Y représente O, NH, N-alkyle, 'S;
 - * n est égal à 0, 1 ou 2.

35

Les composés de l'invention peuvent se présenter sous forme de sels d'addition d'acidé, ces sels étant pharmaceutiquement acceptables ou non. Ces sels font partie de l'invention.

Les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de

- formule (I) selon l'invention, peuvent être des sels d'addition à, soit des acides minéraux tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide ou l'acide phosphorique, soit des acides organiques tels l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide
- maléique, l'acide succinique, l'acide méthanesulfonique ou discomplisation actual de des applications actual de des actuals actual de l'acide fumarique la complication de des actuals actuals

Les composés de formule I peuvent comprendre au moins un atome de carbone asymétrique. Ils peuvent donc se présenter pour le principal de la contrat de la c

Les composés préférés selon l'invention sont ceux comprenant des radicaux ayant les significations sulvantes :

- * R₁ et R₂ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de l à 4 atomes de carbone, plus préférentiellement un groupe méthyle,
- 30 * R₃ représente un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe amino,
- * R₄ représente un groupe alkyle comprenant de 2 à 6 atomes de carbone, préférentiellement un groupe n-butyle, un groupe benzyle ou un groupe (CH₂)_m-NR₉SO₂R₁₀ ou (CH₂)_z-SO₂NR₁₁R₁₂, où, respectivement, R₉ est un atome d'hydrogène, R₁₀ est un

groupe methyle, R11 et R12 représentent chacun un atome d'hydrogène, met zont les significations, indiquées cidessusari. En ou la falla la la la la la la la mediga de la * Y représente 0 ou NH, of, but own acides alcarable a cique sharida Dans le cadre de la présente invention, et sauf indication contraire, les termes ci-après ont les significations suivantes: $oldsymbol{10}_{0}$ outlies for the property of the section of the $oldsymbol{10}_{0}$ of the section $oldsymbol{10}_{0}$ * le terme alkyle représente un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 8 atomes de carbone.

Julianus epises se supraby droide ebies de la seu est et et terme alkényle désigne un groupe aliphatique mono ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 8 spins i sh kush issue de carbone. Un groupe alkényle selon l'invention comprend généralement 1 ou 2 insaturations éthyléniques. * les termes alkoxy, alkylène, alkoxycarbonyle et

"" antom in arbitatquot indicuso i alunto) ab tascognou cad

alcoxyalkyle désignent, respectivement, des groupes alkoxy,

"a "ne and as thob indivine all abbitatanys anodres ab sunt."

alkylène, alkoxycarbonyle et alcoxyalkyle linéaire ou

al abbitati a catamorinana se " . catamorinanà b atrol suos

20 ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de l à 6 atomes de

cathone carbone. * les termes cycloalkyle et cycloalkényle désignent, nollneyn: i sh ellied inol colémoitanne des espectivement, des groupes cycloalkyle et cycloalkényle comprenant de 3 à 8 atomes de carbone, de préférence de 3 à 6 atomes de carbone. Un cycle cycloalkényle selon l'invention comprend 1 ou 2 insaturations éthyléniques.

* Le terme alkylènecycloalkyle désigne un groupe alkylène 1.0 snebchayn bennois no arosat freduesaron se la change substitué sur son atome de carbone terminal par un groupe en encars en escars es es insurantes es escars es cycloalkyle tel que défini ci-dessus.

30 * le terme fluoroalkyle désigne un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, substitué par au moins un atome de fluor, étant entendu que tous les atomes d'hydrogène peuvent être remplacés par des atomes de fluor. le terme aralkyle désigne un groupe aralkyle dont la partie

aromatique comprend de 6 à 14 atomes de carbone, tels les

groupes phényle et naphtyle.

- * le terme acylamino désigne un groupe -NH-CO- R_{15} , où R_{15} est un groupe alkyle, aryle ou aralkyle.
- Les composés dérivés d'imidazobenzoxazine de formule I pour lesquels Raféréprésenté un groupe benzyle ou n-alkyle, peuvent être préparés par un procédé sélon lequel on fait réagir un composé de formule II

and the first and the control of the second property of the second p

dans laquelle R₁, R₂ et R₃ ont les significations indiquées

15 dans la formule I,

avec un composé de formule III ou un sel alcalin d'un tel

composé de formule III

en the the second of the secon

dans laquelle Y et n ont les significations indiquées dans la formule I et R4 représente un groupe benzylé ou h'alkyle.

La réaction entre les composés de formule li et fil peut être conduite dans un solvant polaire tel que le mosses de solvant polaire tel que le mosses de solvant polaire tel que le

25 N, N-dimethylformamide où le tetrahydrofurane, generalement à la température de reflux dudit solvant.

Les composés de formule I pour lesquels R4 est un groupe benzyle peuvent être utilisés pour préparer les composés selon l'invention de formule Ia

$$R_{3} \xrightarrow{N} Y - (CH_{2}) n \xrightarrow{NH} Ia$$

$$R_{3} \xrightarrow{R_{2}} R_{1}$$

35

in the state of the second state of the second seco

有工物的基本 经正确

201 - April 34 Anaghen

où R_1 , R_2 , R_3 , Y et n ont les significations indiquées dans la formule I.

Ces composés de formule I sont obtenus par débenzylation

5 desdits composés de formule Impour lesquels, R4 est un groupe
penzyle, par exemple par hydrogénation catalytique en
présence de palladium sur noir de charbon.

Les composés de formule la peuvent à leur tour être utilisés pour préparer les autres composés de formule I selon l'invention. A cet effet, selon un procédé général convenant à la préparation des composés de formule I où R₄ est différent de l'hydrogène, on peut faire réagir un composé de formule Ia avec un halogénure de formule X₁R₁₆, où R₁₆ a toutes les significations de R₄ mentionnées ci-dessus, à l'exception de l'hydrogène et X₁ est un atome d'halogène, de

préférence le brome.

suivantes.

plus spécifiquement, on peut faire réagir un composé de

20 formule Ia avec un halogénure d'alkyle, d'alkényle, de

cycloalkyle ou de cycloalkényle pour préparer les composés de

formule I correspondant. Cette réaction peut être réalisée en

présence d'une base minérale utelle que le carbonate de

potassium, ou d'une base organique telle que la

25 triéthylamine. Alternativement, on peut préparer les composés

de formule I où R4 est un groupe alkyle, alkényle,

cycloalkyle ou cycloalkényle, en faisant réagir un composé de

formule Ia dans les conditions de la réaction de Michaël,

bien connue de l'homme du métier, et notamment décrite par

30 Bergmann et al., Organic Reactions, 1959, Vol.10, pp. 179 et

Selon un autre mode particulier de réalisation de l'invention, on peut préparer les composés de formule I en traitant un composé de formule Ia soit par un aldéhyde R_aCHO, où R_a représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, alkénýle, alkylènecycloalkyle, aralkyle, alkoxyalkyle, fluoroalkyle; phénoxyalkyle, ou un groupe - (CH₂)_{m'}-NR₉SO₂R₁₀ ou - (CH₂)_{z'}-SO₂NR₁₁R₁₂, dans lesquels m' et z', identiques ou différents, sont égaux à l ou 2, et R₉, R₁₀, R₁₁, et R₁₂, identiques ou différents, sont tels que définis pour la formule I, soit par une cétone R_bCOR_b', où Rb et Rb', ensemble avec le groupe CO, forment un groupe oxo-cycloalkyle ou oxo-cycloalkényle. Cette réaction peut être mise en oeuvre dans les conditions, bien connues de l'homme du métier, de la réaction d'amination réductrice (Jerry March, Advanced Organic Chemistry, éd. John Wiley & Sons, 3rd éd., pp790) . On peut réalisée cette réaction dans un solvant tel que l'acide formique ou en présence d'un agent réducteur tel que l'acide formique ou en présence d'un agent réducteur tel que le boronydrure de sodium ou le cyanoboronydrure de sodium.

Enfîn, les composés de formule I où R4 est un groupe de l'est un groupe de les données dans la formule I, peuvent être préparés dans les

formule IV or an decreal communication exame d. formule V pa

- 20 conditions de la réaction de Michael mentionnée citédéssus, en faisant réagir un composé de formule I avec un dérivé de vinyisulfonamide de formule CH2=CH2=CH2=CH2+SO2NR11R12, ou R11 et R12

 Ont les significations données dans la formule I:
 - 25 En vue de la préparation des composés de formule I pour lesquels y représente NH ou N-alkyle, on peut réaliser la réaction ci-dessus entre un composé de formule III où Y représente NH ou N-alkyle et un composé de formule III où Y représente NH ou N-alkyle et un composé de formule II tel que défini ci-dessus, dans un solvant protique, de préférence présentant un point d'ébullition élévé, tel que l'alcool isoamylique.

Les composés de formule II, peuvent être obtenus selon le procede décrit dans le schema réactionnel 1 suivant

35

$$\begin{array}{c|c}
R_3 & & & \\
\hline
N & & & \\
R_2 & & & \\
R_1 & & & \\
\end{array}$$

Les gignifications de R₁, R₂ et R₃ de chacun des composés IV, v et VI, bsont celles définies pour la formule I bb. 23.

- 15. Selon ce procédé, on réduit un dérivé 5-nitrobenzoxazine de formule IV en un dérivé 5-aminobenzoxazine de formule V par hydrogénation catalytique en présence (i) d'un métal tel que le palladium ou le nickel de Raney et (ii) soit de sulfure de sodium et d'hydrogénocarbonate aqueux, soit de chlorure
- 20. stanneux dans l'acide chlorhydrique.

 Les dérivés o-phenylènediamine de formule V sont ensuite

 cyclisés en imidazolone de formule VI. La cyclisation peut

 être réalisée au moyen de phosgène ou de l'un de ses dérivés.

 On entend ici par dérivé du phosgène des composés comme le
- 25 chloroparanitrophenoxyformate, le diphosgène, le triphosgène ou des composés de formule A₁-CO-A₂, autre que le phossène, où A₁ et A₂, identiques ou différents, représentent un groupe partant, tels qu'un atome d'halogène, un groupe amino ou imidazolyle. Parmi ces derniers composés, on peut plus
- particulièrement cité le diimidazole carbonyle ou l'urée. On peut réaliser la réaction de cyclisation dans un solvant polaire tel que le diméthylformamide ou le dichlorométhane.

 La réaction de cyclisation peut être réalisée à une température comprise entre l'ambiante (généralement une 35 température comprise entre 0 et 30°C) et la température de

reflux du réactif ou du solvant le plus volatil.

Les imidazobenzoxazines de formule VI peuvent être alors activées en 2-chloro imidazobenzoxazine de formule II au moyen d'un agent chlorant tel que le chlorure de phosphoryle, le pentachlorure de phosphore ou le phosgène ou l'un de ses dérivés, tels ceux mentionnés ci-dessus. Cette activation peut être réalisée dans un solvant polaire ou en absence de solvant. La température réactionnelle est avantageusement comprise entre 0°C et la température de reflux du réactif ou du solvant le plus volatil.

Les composés de formule III peuvent être préparés selon des procédés bien connus de l'hômme du métier Plus composés ente un atomé d'oxygène, péuvent étre préparés selon le procédé décrito par L.M. Gastér étroll., J. Med. Chem., 91993; 36, 412164123. Les composés de formule III où Yareprésente NH ou N-alkylé, peuvent êtré préparés par amination réductrice 20 d'une pipéridinone où par réduction des amides a conscion correspondantes, notamment au moyen de un agent réducteur comme l'illant de BH3, généralement dans un solvant étheré tel le têtrahydrofurane où l'éther diéthyliques des conscions de le têtrahydrofurane où l'éther diéthyliques des conscions de le têtrahydrofurane où l'éther diéthyliques des conscions de le têtrahydrofurane où l'éther diéthyliques de conscions de la conscionation de le têtrahydrofurane où l'éther diéthyliques de conscions de la conscionation de le têtrahydrofurane où l'éther diéthyliques de conscionation de la conscionation de

25 Les 5-nitrobenzoxazines de formule IV peuvent être préparées selon trois voies de synthèse.

and lacer making and

e Arrigan Language y

La prémière de ces voies de synthèse est représentée dans le schéma réactionnel 2 ci-après

The state of the second section is a second second

HO NHBOC

NHBOC

NHBOC

NHBOC

$$R_3$$
 R_3
 R_3

Selon le procédé de ce schéma réactionnel, son active un aminoalcool de formule XIII, dans les conditions décrites par 27:015 :: Mitsunobu (Synthesis, 1981; pp.:1-28); avec. du 27bromo phénol a conductation phénolades formule VIII. L'éther IXmobtenu est Acyclisé enale composé de formule X & selon les conditions 6.5 6M décrites par A.S. Guraha R. A. CRennels of S.L. Buchwald hangew. *:ChemapIntabEdarEnglas1995% 34 kg 1348 31350 . On protège alors le 20 groupe aminomduscomposédesformuleoXepartacetylation pours :-former:un.composébde-formule:XI-- Cedernier-estaalors-traité www.paruun.melange.HNO3/H2SO4/cpuis-la fonction acétamide.est hydrolysée enuprésence d'un base telle que la soude, de préférence de la soude 3 N , pour former la 5-1025 mitrobenzoxazine de formule IV. Dania acompode quint à real de Les significations de R₁, R₂ et R₃ des composés de formule VIII, IX, X , XI et XIII sont celles indiquées pour les composés de formule I. Dans les composés de formule VIII et IX, X2 représente un atome de brome ou d'iode, et Boc. représente un groupement protecteur, plus particulièrement le 30 groupe butyloxycarbonyle.

La deuxième voie de synthèse convient surtout pour les composés de formule IV dans lesquels R_3 est en position 7. Cette voie de synthèse est représentée dans le schéma

35

réactionnel: 3 suivant %

Selon cette voie de synthèse, on fait réagir le 2-chloro-3nitrophénol de formule XII avec un aminoalcool de formules 15 XIII tel que défini ci-dessus, dans les conditions décrites par Mitsunobu (conf. références ci-dessus), pour former un éther@de-formule-XIV?@Celui=claest@trait@spar un acide pour en éliminer le groupement protecteur, puis neutralisé par une base telle que le carbonate de potassium dans le 1976 de **2**0 N, N-diméthylformamide; pour obtenir la 5-nitrobenzoxazine XV. Le traitement de celle-ci par des composés éléctrophiles adéquats, tels que SO₂Cl, Cl₂, Br₂, HNO₃ ou le Nbromosuccinimide, dans des conditions connues de l'homme du 25 metier (Jerry March, Advanced Organic Chemistry Sed. John Wiley & Sons, 3rd ed., pp-522 et 531), conduit aux benzoxazines substituées par R3 en position 7. Les significations de R₁ et R₂ des composés de formule XII, XIII, XIV et XV, sont telles que définies dans la formule I. 30 Cette voie de synthèse convient plus particulièrement pour préparer les composés de formule IV où l'un au moins de R1 et R₂ est un atome d'hydrogène.

La troisième voie de synthèse convient plus particulièrement 35 pour préparer les composés de formule IV où R_1 et R_2 sont

simultanément des groupes alkyle ou, ensemble, forment un groupe cycloalkyle et R_3 est un groupe électroattracteur en position 7 tel que NO_2 , CN ou CF_3 . Selon cette voie de synthèse, on prépare les composés de formule IV en traitant un composé de formule XVI

où R_3 est un groupe électroattracteur tel que défini cidessus, avec un aminoalcool de formule XVII

10

15] which is a constant of the constant R_1 and the constant R_2 R_2 R_2 R_3 R_4 R_4 R_4 R_5 R_5 R

design contract base to expend the contract the Carrier Carrier Concepts of

20 être réalisée danseles conditions décrites par Jurgens H.R., Burton AcLi, a Eichenbaum A., Clapp L.B., J. Am., Chem. Soc.,

Les procédés décrits dans les schémas réactionnels 2 et 3, 25 sont particulièrement adaptées à l'utilisation d'aminoalcools énantiomériquement purs obtenus à partir d'acides aminés.

Les composés de formule I selon l'invention pour lesquels Y représente NH et n'est égal à 1 ou 2 (ci-après dénommés composés: Ib) peuvent avantageusement être préparés selon le

schéma réactionnel 4 suivant

a. sbyko M auvitáu as.

$$R_{3} \longrightarrow NH_{2}$$

$$NH_{2}$$

$$NH_{3}$$

$$NH_{4}$$

$$NH$$

Selon le procédé décrit dans le schéma réactionnel 400 on fait réagir un composé de formule V tel que défini plus haut, avec du bromure de cyanogène. Cette réaction peut être réalisée 20 dans un solvant tel que le dichlorométhane, à une température généralement comprise entre -20°C/et 40°C. On prépare ainsi un composé de formule XVIII que l'on acyle par exemple au moyen de dérivés activés de l'acide isonipécotique, de formule XIX: Parmi ces dérivés, on peut citer les chlorure d'acide, anhydride et acylimidazole de l'acide de than isonipécotique. On prépare ainsi des dérivés carboxamides de formule XX, où nicest égal, à 0 ou la que l'on fait réagir avec un agent donneur d'hydrure tel que LiAlH4 ou BH3 pour obtenir les composés de formule Ib, où n' est égal à 1 ou 2. -30 Cette réaction peut être réalisée dans un solvant éthéré comme le tétrahydrofurane ou l'éther diéthylique. Les significations de R_1 , R_2 , R_3 et R_4 des composés de formule V, XVIII, XIX, XX et Ib, sont telles que définies dans la formule I. 35

Selon un autre aspect, l'invention concerne à titre de produits nouveaux, les compôsés de formule II décrits cidessus, pour lesquels R_1 , R_2 et R_3 ont les significations indiquées pour la formule I, à l'exclusion des composés de formule II où l'un au moins de R_1 et R_2 est un atome d'hydrogène.

Selon encore un autre aspect, l'invention concerne également 10 à titre de produits nouveaux, les composés de formule VI décrits ci-dessus, pour lesquels R₁, R₂ et R₃ ont les significations indiquées pour la formule I, à l'exclusion des composés de formule VI où l'un au moins de R1 et R2 est un atome d'hydrogène.

Selon encore un autre aspect, l'invention concerne également les dérivés N-oxyde des composés de formule I.

List Coces dérivés Nioxyde présentent la formule XXI suivante

15

20 with the second of the sec

Les composés de formule XXI peuvent être préparés par traitement des composés de composés de formule I par un agent oxydant tel que le peroxyde d'hydrogène. Cette réaction peut être réalisée dans un solvant comme l'éthanol, à une peut température généralement comprise entre -20°C et 50°C.

Les composés de formule XXI sont considérés par la la la de la demanderesse comme des métabolites des composés de formule I.

Les exemples qui suivent ont pour but d'illustrer la présente invention. The second of the second of the second of the second

Exemple 1 : Oxalate de 2-{(1=butylpipéridin-4-yl)méthoxy}-4-5 methyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine approximately the second of th

1.1. (2-Hydroxy-1-méthyléthyl) carbamate de 1:1diméthyléthyle

In the South State of the State

, "grotti erest

10 On refroidit par un bain de glace une suspension de 7,5 g. . (0, 1 mole) de 2-aminopropan lo clodans (100 mlod) une solution de soude 1 N et 100 mlade dichlorométhane et on ajoute petit a petit 22,8 g (0,105 mole) de dicarbonate de bis (1,1dimethylethyle) en solution dans 20 ml dewdichloromethane. On

Charles of Bridge and Bridge transfer

15 laïsse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante et on agite le mélange pendant une nuit. Après décantation, on récupère la phase organique et on la lave deux fois avec de lifeau. On sèche et on évapore le solvantia sector that set but it will be appointed a farming

The control of the first of the control of the cont

trituration dans l'hexane.

1.2. 1-(2-Chloro-3-nitrophénoxy) propan-2-amine endings, and the property of the commence of the

25 Dans un ballon tricol de 500 ml contenant 140 ml de benzène, on place 7,21g (0,0414 mole) de (2-hydroxy-1-méthyléthyl) carbamate de 1,1 diméthyléthyle et 10,8 g (0,0414 mole) de triphenylphosphine. On refroidit le mélange au bain de glace et on ajoute goutte à goutte 6,5 ml (0,0414 mole) de

diéthylazodicarboxylate à On laisse sous agitation pendant 15 min; on ajoute 4,8 g (0,027 mole) de 2-chloro-3-nitrophénol, on laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante et on laisse sous agitation pendant une nuit. On filtre ensuite le précipité obtenu et on évapore le 35 filtrat. On reprend le résidu par 100 ml d'une solution

- d'acide chlorhydrique 3 N puis on chauffe à 80°C au bain d'huile pendant 2 heures. On sépare les phases, con récupère la phase aqueuse, on ajuste à pH alcalin avec une solution de soude concentrée et on extrait trois fois avec de l'éther. On
- 5 lave avec de l'eau et on sèche... On obtient 6 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante....
 - 1.3. 3-Méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H 1,4-benzoxazine
- 10 to the decrease real of the Addition of the decrease of the
- On chauffe à 100°C sous agitation pendant une nuit 6 g (0,026
- mole) s deplay(2-chloro-3-nitrophénoxy)(propan-2-amine, (3,6 g
 - (0,026 mole) de carbonate de potassium et 20 ml de N.N-
- diméthylformamide: On werserde milieus réactionnels sur de
 - 15: 1/ eau, et: on extraite 3: fois avec de l'éther. On récupère la
 - phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche et non
 - Apræs décancel et la recope codé à secure de la lancade de la company de
 - cristallisé que l'on utilise tel quel dans l'étape, suivante.
 - 20 Pointq des füsioni = 60.°C i. s.p. dur samq samq da interior sac 6: sam sam de interior sac
 - 1.4. 3-Methyl-3, 4-dihydro-2H-1, 4-benzoxazine-5-amine

On place dans une fiole de Parr 4 g (0,0205 mole) de 3-

- 25 methyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-...1,4-benzoxazine en solution d'ans 100 ml d'éthanol. On réalise une hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon à 5 %, à la température ambiante, sous une pression de 30 psi (200.000 pa). On filtre le catalyseur, on le lave avec de l'éthanol,
- On obtient 3,3 g de produit que l'on utilise telequel dans l'étape suivante:
- 1.5. 4-Methyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazin-35 2 (1H)-one

On chauffe à 180-165°C au bain d'huile pendant 1,5 heure 3,3 g (0,01 mole) de 3-méthyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-5amine en présence de 1,7 g (0,028 mole) d'urée. On obtient un solide que l'on reprend par un mélange eau: éther (50:50). On 5 sépare les phases, on récupère la phase organique, on la lave, on la sèche et on évapore le solvant à sec. 432. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne :. <u>.</u> de gel de silice en éluant avec de l'éther éthylique. On obtient 2 g de produit. Dels and de la marche

Point de fusion = 137°C:

With the source of the source

1.6. 2-Chloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo.[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine

Committee and the contract of the contract of

BO BO STOR BUT OF BEING

- 15 On chauffe à la température de reflux pendant deux heures, 1,9 g (0,001 mole) de 4-méthyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazin-2(1H)-one dans 35 ml de chlorure de phosphoryle ... On évapore le solvant à seclet on reprend le résidu successivement par de l'eau glacée puis par une
- solution d'ammoniaque concentrée. Ensuite, on extrait deux foiscavec de l'éther, on réunit les phases organiques, on les sèche et on évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle:hexane (40:60).
 - 25 On obtient, 1,5 g de produit sous forme d'une huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.
 - 1.7. Oxalate de (R)-2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4methyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine

A une suspension de 0,2 g (0,005 mole) d'hydrure de sodium à 50 % dans 3 ml de diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte à 65°C, une solution de 0,8 g (0,0046 mole) de 1-nbutyl-4-piperidine méthanol dans 3 ml de diméthylformamide. 35 On agite le mélange pendant 30 min, puis on le refroidit et

on ajoute 1 g (0,0047 mole) de 2-chloro-5,6-dihydro-4Himidazo [4,5,1-ij]. On agite le mélange pendant 1 heure à
60°C, puis on le refroidit et on le verse dans de l'eau
glacée. On extrait trois fois avec de l'éther éthylique, on
5 réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les
sèche et on évapore le solvant. On purifie ensuite le résidu
obtenu sur colonné de gel de sibice avec un mélange 95/5/0,5
de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.
On obtient 0,6 g de produit.

10 En ajoutant à la base un équivalent d'acide oxalique dans du méthanol, on obtient l'oxalate.

Point de fusion : 160°C:

Exemple 2: Chlorhydrate de (S)-2-[(1-butylpipéridin-4-15 yl])methoxý]=4-methyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxážíne saladina a manada a saladina a saladina

On obtient ce composé selon la méthode décrite dans l'exemple 1 à partir du (S)-2-aminopropan-l-olles de la la méthode décrite dans l'exemple

2.2. Chlorhydrate de (S)-2-[(1-butylpiperidin-4-yl]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine. A une suspension de 0,6 g (0,0015 mole) d'hydrure de sodium à 60 % dans 8 ml de diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte 70°C, une solution de 2,4 g (0,014 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans 8 ml de diméthylformamide. On agite le mélange pendant 1 heure, puis on le refroidit dans un bain de glace et on ajoute 2,92 g (0,014 mole) du composé obtenu à l'étape 2.1, dissous dans 8 ml de diméthylformamide. On agite le mélange pendant 1 heure à 50°C, puis on le refroidit et on le verse dans de l'eau glacée. On extrait deux fois avec de l'éther éthylique, on réunit les phases

- le solvant. On purifie ensuite le résidu obtenu sur colonne de gel de silice avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane,
 - 5 On obtient 1,6 g de produit.

 En ajoutant à la base 50 ml d'isopropanol HCl 0,1 N; on obtient le chlorhydrate.

 Point de fusion : 182°C.
 - $[\alpha] = +4,10$ (c =0,01; méthanol).
- Exemple 3: Chlorhydrate de (R)-2-[(1-butylpipéridin-4-yl)měthoxy]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazos [1;5,4-de]; se [1,4]benzoxazíméthyl-4,5-dihydroimidazos [1;5,4-de]; se sestem
- 20 Date of space of the state o
- 3.2. Chlorhydrate de (R)-2-[-(1-butylpiperidin-4-y1)methoxy]4-methyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] -(1,4)benzoxazine
 - A une suspension de 0,6 g (0,014 mole) d'hydrure de sodium en dispersion à 60 % dans 12 ml de N,N-diméthyl-formamide; on ajoute goutte à goutte à 60°C, une solution de 2,4 g (0,014 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans 12 ml de N,N-diméthylformamide. On agite le mélange pendant 1 heure, puis on le refroidit au bain de glace et on ajoute 2,7 g (0,013
 - 30 mole) de (R)-2-chloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine. On agite le mélange pendant 2 heures à température ambiante, puis on le refroidit et on le verse dans de l'eau glacée. On extrait trois fois avec de l'ether éthylique, on réunit les phases organiques, on les lave à
 - 35 l'eau, on les sèche et on évapore le solvant. On purifie

ensuite lerrésidu obtenu sur colonne de gel de silice avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque. On obtient 1,51 g de produit, so les se les se En ajoutant à 100 mg de base 31 mlod'isopropanol Hcl. 0,1 N, on obtient le chlorhydrate. En apart et de fusione: 175-1776°C. Les susse et de recterés de la contraction [\alpha] = -4,6° (c =0,006; méthanol) active contraction de fusione.

Exemple 4 : Oxalate de (R)-4-méthyl-2-(pipéridin-4-

- 15 1,6 g de palladium sur charbon à 5 % et 100 ml(gd'acide of acétique glacial. On hydrogène à 45°C pendant 4 heures, sous une pression de 50 psi (344.000Pa), puis on filtre le câtalyseur, con le laveravec de cl'acide acétique et on évapore le solvant. On reprendule résidu parç de l'eau, on alcalinise
- 20 à pH 8 avec de la soude à 30 % et on extrait avec du dichlorométhane. On réunit les phases organiques, on les lave à lieau, on les sèche, puis on évapore le solvant. On purifie le produit obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange 85/15/1,5 de dichlorométhane, de
- on obtient 3 g de produit. En ajoutant à la base un équivalent d'acide oxalique, on obtient l'oxalate.

 Point de fusion: 155-157°C
 - Exemple 5 :Oxalate de (R)-N-[2-[4-[[(4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazin-2-yl)oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]éthyl]méthane sulfonamide
 - 35 A une solution de 0,58 g (0,002 mole) du produit obtenu à

经工程 建化铁矿 计

San the same of the same of

l'exemple 4 et 0,8 ml de N,N-diisopropyléthylamine dans 8 ml d'acétonitrile, on ajoute 0,45 g (0,0022 mole) de N-(bromo éthyl)méthanesulfonamide dans 2 ml d'acétonitrile. On agite le milieu réactionnel au reflux pendant 3 h 30 min, puis on 5 le refroidit et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu sur colonne de gel de silice avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniague.

On obtient 0,4 g de produit.

 $[\alpha] = -4.5^{\circ} (c = 0.006, DMSO).$

10 Point de fusion : $169-171^{\circ}C$ [α] = -5,7° (c =0,006, DMSO).

Exemple 6: (R)-4-[[(4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de]
[1,4]benzoxazine-2-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-éthane
15 sulfonamide

ententina de la compania de la compania de la compansión de la compania del compania del compania de la compania del la compania de la compania del la compania de la compania de la compania del la

A une solution de 0,28 g (0,00097 mole) du produit obtenu à l'exemple 4 dans 3 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte 0,112 g (0,00102 mole) de vinylsulfonamide dans 2 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à

température ambiante pendant 18 heures, puis on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu sur colonne de gel de silice avec un mélange 90/10/1 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.

25 On obtient 0,255 g de produit que l'on recristallise dans l'éthanol.

Point de fusion : 188-190°C

30 Exemple 7 (SL65.0164-46) n° 8

Oxalate de (S)-2-[(1-butylpiperidin-4-yl)méthoxy]-8-chloro-4méthyl-4,5-dihydroimidazo{1,5,4-de-} [1,4]benzoxazine

7.1. (S)-7-Chloro-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-35 benzoxazine

On dissout 5,82 g (0,030 mole) de (S)-3-méthyl-5-nitro-3,4dihydro-2H-1, 4-benzoxazine dans 135 ml d'acide acétique, à 45°C. On ajoute rapidement 5,16 g (0,038 mole) de N-chlorosuccinimide, on agite le milieu réactionnel pendant 4 heures 5 à 50°C puis on le verse dans de l'eau et on extrait 3 fois avec de l'éther diethylique. On reunit les phases organiques, on les lave a l'eau puis avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, on les sèche et on évapore le solvant à sec. On obtient 6,7 g de produit. ម៉ឺនិង២០-មហុល ១០២៩១៩១០០៩០១០០៤

SERVICE OF STATE OF A CENT

10 Point de fusion : 95°C.

7.2. (5)-8-Chloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4de][1,4]benzoxazin-2-(1H)-one On introduit dans une fiole de Parr, une suspension de 8,9 g 15 (0,039 mole) de (S)-7-chloro-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine dans 250 ml d'éthanol et une quantité catalytique de nickel de Raney. On hydrogene pendant 2 heures Au résidu ainsi obtenu, on ajouté 3,4 g (0,056 mole) d'urée et on chauffe au bain d'huile à 170-180°C pendant l'heure. On sprinciple de solide dans un mélange d'eau et d'éther diéthylique, on filtre le précipité, on le lave à l'eau et on 25 le sèche sous vide sur pentoxyde de phosphore. On obtient 6,3 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (7:3).

On obient 5,2 g de produit.

30

7.3. (S)-2,8-Dichloro-4-methyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4de][1,4]benzoxazine

On verse 100 ml de chlorure de phosphoryle sur 5,2 g (0,023 mole) de (S)-8-chloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo(1,5,4de][1,4]benzoxazin-2-(1H)-one. On chauffe le-mélange au reflux pendant 2 heures puis on évapore le solvant à sec et on reprend le résidu par de l'eau glacée puis par une solution d'amoniaque-concentrée. On extrait ensuite ayec de 1'éther éthylique, on réunit les phases organiques, on les sèche et on évapore le solvant à sec. On obtient 4,5 g de résidu que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (97:3).

10 On obtient 4,1 g de produit sous forme d'huile.

7.4. Oxalate de (5)-2-[(1-butylpiperidin-4-yl) méthoxy]-8-

7.4. Oxalate de (S):-2-[(1-butylpiperidin-4gyl)méthoxy]-8-chloro-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[[],5,4-de-]_feige (1,4]benzoxazine (CVI): noisub eb snice

- 15 A une suspension de 0,2 g (0,005 mol) d'hydrure de sodium, en dispersion, à:60 % dans, 2 ml de N,N-diméthylformamide, son ajoute goutte à 60°C, une solution de 0,8 g (0,00472 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans, 2 ml de N,N-
- diméthyliformamide. On agite le mélange pendant lih. 30 min,
 - des (S)=2,8-dichloros4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de-][1,4]benzoxazine. On agite le mélange pendant 3 heures à 70°C; puis onele refroidit et on le verse dans de l'eau glacée. On extrait deux fois avec de l'éther éthylique, on
 - 25 réunite les phases organiques, con les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant. On obtient 1,15 g de résidu que l'on purifie ensuite a sur colonne de gel de silice avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.
 - 30 En ajoutant à la base un équivalent d'acide oxalique dans de l'éthanol, on obtient l'oxalate.
 Point de fusion : 157°C
 [α] = + 4,9° (c = 0,01, méthanol).
 - 35 Exemple 8: Oxalate de (R)-2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-

8-nitro-4-methyl-4,5-dihydroimidazo {1,5,4-de} indicates and confidence of the confidence of th 8.1: (R)-5,7-Dinitro-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine The property of the state of the s 5 On dissout 7,7 g (0,04 mole) de (R) 3-methyl-5-nitro-3,4dihydro 2H-1;4-benzoxazine obtenu dans l'exemple 3 dans 176 ml d'acide acétique, à 60°C. On additionne goutte à goutte 2,8 ml (0,044 mole) d'acide nitrique fumant, on agite le 10 milieu réactionnel pendant 45 min à 60°C puis on ajoute 176 ml d'eau. On refroidit à 0°C et on essore le précipité formé, on le lave à l'eau et on le sèche sous vide. On obtient 8,13 g de produit. of the first of (section) Point de fusion : 170°C. $ilde{ ilde{ imes}}_1$ is the subject to the section of the $ilde{ ilde{ imes}}_2$ and $ilde{ ilde{ imes}}_1$ $ilde{ ilde{ imes}}_2$ 8:2: (R) -3-Methyl -7-nitro-3, 4 dihydro-2H-1, 4-benzoxazine-5-Tiggers get the a gradule is 60%. At a caste on de O. grande Colonia ³ AOnochauffera 50%, 17, 63 g (0) 032 mole) (de (R) -577 Dinitro-3methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine et on additionne goutte 20 a goutte une solution de 30/52 g (0/3911 mole) de sulfure de sodium et 10,70 g de sodium hydrogénocarbonate dissous dans 8464mi deau: Her sportion of editor DO contrast compact [] Ce mélange réactionnel est lentement porte à la température du reflux, puis après 30 min d'agitation, on verse de l'eau. 25 On laisse refroidir et on extrait trois fois avec deal'éther éthylique, les phases organiques sont réunies et lavées à l'eau, on les sèché puis on évapore le solvant à sec 30 8.3. (R)-4-Methyl-8-nitro-4,5-dihydroimidazo[1;5,4-de] [1,4] benzoxazin-2(1H)-one.

A 5,98 g (0,029 mole) de (R)-3-Méthyl -7-nitro-3,4 dihydro-2H-1,4-benzoxazine-5-amine, on ajoute 3,43 g (0,057 mole) 35 d'urée et on chauffe le mélange pendant 2 heures à 175°C. On reprend par de l'eau bouillante et on filtre le précipité, on essore avec de l'eau. Le filtrat est extrait avec du dichlorométhane, on lave avec de l'eau, on sèche et on évapore sousavide. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane: méthanol (98:2).

On obtient 3,86 g de produit.

- 8.4. (R)-4-Méthyl-2-chloro-8-nitro-4,5÷dihydroimidazo[1,5,4-10 de] [1,4] benzoxazine.
 - -Onlychaufferaulaltempérature de reflux pendant trois heures, 3,86 go (0,021 mole) idec (R) = 4-Méthyl = 8-nitro = 4,6 = 200 cm dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazin = 2 (1H) = que en présence de 76 ml de chlorure de phosphoryle. On évapore le
- 15 solvant à sechet (on reprendale résiduspar de langlace On : alcaliniseale milieus réactionnel avecsde d'ammoniaque aqueux,
- Les produit précipite, jon le filtre pet con lées sore avec de le la libeau. On les éture de te le le résiduspar chromatographie sur colonne de regiduspar chromatographie sur colonne de reglede cailie en
 - 20 v. éluant par hun mélange dichlorométhane: méthanol ((99:1)).
 - s. "Ongobtient 3,6 g de produit, pass a la la manala de l

 - en dispersion à 60 % dans 11 ml de N.N-diméthyl-formamide, on ajoute goutte à goutte à 60°C, une solution de 3,02 gc (0,018 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans 211 ml de N.N-
 - diméthylformamide. On agite le mélange pendant 45 min, puis on le refroidit à 15°C et on ajoute 3,440g (0,014 mole) de (R)-4-Méthyl-2-chloro-8-nitro-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine. On agite le mélange pendant 1 h 30 min à 35°C, puis on le refroidit et on le verse dans de l'eau
 - 35 glacée. On extrait trois fois avec de l'éther éthylique, on

réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant. On purifie ensuite le résidu obtenu súr colonne de gel de silice avecaun mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanole et d'ammoniaque son obtient 5 2,71 gide produit. ... The strain the second second En ajoutant à la base un équivalent d'acide oxalique dans de l'éthanol, on obtient l'oxalate. El martie mistre mi Point de fusion : 146-148°C $= (\alpha)_L \pm \epsilon \pm (0)/28\% \omega (c. \pm 0)/005 \text{ méthanol}) \cdot = (2\%\% \pm 1)/(2\%\% \pm 1)/(2\%\% \pm 1)$ DELINE ROLLS - ALLE LOS 10 Exemple 19 : Oxalate [de:(R)-8-amino-2[(1-butylpiperidin-4yl)méthőxý]-4-méthyl-4,5-dihýdroimidazor[1,5,4-de] [4], 4] benzoxázine approsa (2001) sastur (2005) michayais of an against all celly windquality along the call for the 35 self accesses a 150 Omointroduit dans wine fiele de Parry 1,940 ga (0,005 mole) du composé obtenu dans d'éxemple 8, dissous dans 250 ml 0 dwethanorset une quantité catalytique d'oxyde de platine puis on shydrogene jusqu'à ce que la solution staune se décolore ce qui correspond à une absorbtion d'hydrogène de 25 psi-20 (172.000 Pa) Fon filtremensuite lercatally seur, concle lave avec de l'éthanol, on récupére le filtrat et on tévapore le solvant à sec. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange . .95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque. 25 On obtient 1,73 g de produit. En ajoutant à la base de l'acide oxalique dans de l'éthanol, on obtient l'oxalate. 1 5 5 4 1 2 5 CM C 25 5 Fig. Point de fusion: 124-126°C: The East Communication of the $[\alpha] := -6,3^{\circ}: (c := 0,01,) \text{ méthanol}).$ 30 Communication of the option of the communication of the communication

Exemple 10 : Oxalate de (R)-N-[2-[(1-butylpipéridin-4-y1)méthoxy]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de]
[1,4]benzoxázine-8-y1]méthanosulfonamide

35 A un mélange de 0,75 g (0,0021 mole) du produit obtenu à

l'exemple 9,08,8 ml de pyridine et une pointe de spatule de 4-diméthylaminopipéridine dans 2 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte 0,22 ml (0,003 mole) de chlorure de mésyle dans 2 ml de dichlorométhane. On agite le milieu

- réactionnel à température ambiante pendant 18 heures, puis on évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu avec du toluène et on évapore le solvant. On reprend le résidu avec de l'eau et du sodium hydrogénocarbonate 1 M, on extrait avec du dichlorométhane. On réunit les phases
- organiques; on lave avec de l'eau, on sèche et on évapore sous pression réduite. On purifie le résidu sur colonne de gel de silice avec un mélange 90/10/1 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.

 On obtient 30,25 g de produit.
- 15 Point de fusion 156-158°C. $\alpha_{1} = -4.2^{\circ}$ (c =0.01, méthanol)

Exemple 11: (R)-2-[(1-Butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-8-sulfonamide

The state of the state of

11.1. Chlorure de l'acide (R)-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro2H-1,4-benzoxazine-7-sulfonique

than in I don't be up the bearing on the

Dans un tricol de 100 ml, on place 2,94 ml (0,038 mole) de

25 N,N-diméthylformamide, on refroidit la solution à 6-7°C et on
ajoute goutte à goutte 3,14 ml (0,038 mole) de chlorure de
sulfonyle. On laisse la température remonter à 10-12°C et on
agite pendant 15 min jusqu'à apparition d'un précipité blanc.
On ajoute alors, en une seule fois, 7 g (0,036 mole) de (R)-

30 3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro - 2H-1,4-benzoxazine obtenu dans l'exemple 3 et on chauffe le milieu réactionnel à 70°C. Après 3 heures d'agitation, on verse la solution sur de l'eau glacée, on décante et on extrait quatre fois au dichlorométhane. On réunit les phases organiques, on les lave

35 à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant sous pression

réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gelede silice en éluant avec un mélange d'éther de pétrole:acétate d'éthyle (80:20).

and the second of the second o

Dans un tricol de 100 ml, on place 4,64 g (0,015 mole) de

10 chlorure de l'ácide (R)-3-méthŷl-5-nitro-3,4-dihŷdro-2H-1,4benzoxazine-7-sulfonique dans 70 ml de chloroforme et on fait
barboter de l'ammoniac pendant 30 min. On dégaze le milieu
réactionnel avec de l'azote, puis on essore le précipité
formé et on le rince au chloroforme et à l'eau. On le sèche

15 et on obtient 3,4 g de produit.

- 11.3. (R)-3-Méthyl-5-amino-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7
 "Sulfonamide" (V-, 1) (2) (8:2) (1) (3:3) (1) (3:4) (2) (3:4) (2) (3:4
 - On place 17,6 g (0,078 mole) de chlorure d'étain dihydrate dans 19,2 ml d'acide chlorhydrique concentré à 95 %. On solubilise ledit chlorure d'étain en chauffant à 70°C et on ajoute avec précaution une suspension de 3,4 g (0,0125 mole) de (R)-3-Méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-
- sulfonamide dans 150 ml d'éthanol. On chauffe à 70°C pendant une heure ; le milieu réactionnel devient homogène. On évapore sous pression réduite les deux tiers du solvant, on ajoute de l'eau et on neutralise avec de l'assoude à 30 %. On extrait quatre fois avec de l'acétate d'éthyle, on réunit les
 - On obtient 2,51 g de produit.
 - 11.4. (R)-4-Méthyl-2-oxo-1,2,4,5-tétrahydroimidazo[1,5,4-de]
 [1,4]benzoxazine-8-sulfonamide

35

On chauffe à 170°C au bain d'huile pendant 2, h 30 min, 2,51 g (0,01 mole) du composé obtenu à l'étape 11.3, en présence de 1,84 g (0,031 mole) d'urée. On obtient un solide que l'on reprend par un mélange eau: éther (50:50). On triture pour obtenir un précipité que l'on filtre, on lave à l'eau et à 1'éther, on sèche pour obtenir 2,3 g de produit.

Ni 1.11 v5 q (R) -4 m Méthyl = 2 - chloro = 4,5 - dihydroimidazo [1,5,4 - de]

op in [1,74] benzoxazine = 8 - sulfonamide ono una sure via (mp. 1/2 - 24)

Travel was do your or to be a told independent of the

- 10 con chauffe à la température de reflux pendant 4 heures 2,28 g (0,0085 mole) du composé obtenurà l'étape l'25 dans 62 ml de chlorure de phosphoryle. On évapore le solvant à sec et on reprend-le résidu par de l'eau glacée et on amène à pH 7 avec de l'ammoniaque. Le produit précipite, on l'essore, on le
- 15 lave à l'eau et on le sèche.

On obtient 1,51,g de produit.

(slow 30, a) in a set on an analysis of the set of the

On ajoute goutte à goutte une solution de 1,43 g (0,0049

- mole) du composé obtenu en 8.5. dans 3,17 ml de N,Ndiméthylformamide à 1,14 ml (0,0064 mole) de N,Ndiméthylformamide diéthylacétate. On agite pendant une heure,
- 25 puis on ajoute 10 ml de sodium sulfate à 1 %. Le produit ex précipite, on l'essore, on le lave à l'eau et on le sèche.
 On obtient 1,13 g de produit.
- 11.7. (R) -2-[(1-Butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-N30 [(diméthylamino) méthylidène]-4-méthyl-4,5dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-8-sulfonamide

A une suspension de -0.26 g (0.0066 mole) d'hydrure de sodium (60 % en suspension dans l'huile) dans 2 ml de N_1N_2

35 diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte à 65°C, une

solution de 1,41 g (0,00825 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans 22ml de N,N-diméthylformamide. On agité le mélange pendant I heure, puis on le refroidit à 10°C et on ajouté 1,13 g (0,0033 molé) du composé obtenus à 1ºétape 11.6 on agité à température ambiante pendant l'heure été on verse sur de 1'eau glacée. On extrait cinq folts avec de l'acétate d'éthyle, on réunit les phases organiques, on les lave à 1'eau, on les sèche et on évapore le solvant. On purifie le résidu obtenu sur colonné de gel de silice avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'âmmoniaque. On obtient 0,95 gêde produit.

11.8. (R) 22-[(1-Butylpiperidin-4-ÿl)méthoxy]-4-méthyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [[1,4]benzoxazine-8-sulffonamide

15

On dissout 0,48 g (0,001 mole) du composé obtenu à l'étape 11.7, dans 5 ml d'éthanol. On ajoute 8 ml (0,08 mole) de soude à 30 % et on chauffe pendant 5 min à 87°C. On acidifie le milieu réactionnel avec une solution d'acide chlorhydrique

- 20 concentré et on ramène à pH neutre avec une solution de sodium hydrogénocarbonate 1 M. On extrait quatre fois à l'acetate d'éthyle, on réunit les phases organiques, on les sèche et on évapore le solvant sous pression réduite.
 - 25 1'éthanol.

 Point de fusion : 170°C.

 [α] = 3,2° (c = 0,01; DMSO)

Exemple 12 : Oxalate de (S)-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]30 8-fluoro-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de]: [1,4]benzoxazine

12.1. (S)-[2-(2-Bromo-5-fluorophénoxy)-1méthyléthyl) carbamate de 1,1-diméthyléthyle:

35 Dans un ballon tricol de 4 litres contenant 2,3 litres de

- toluène, on place 130 g. (0,74 mole) de (S) = (2-hydroxy-1-méthyléthyl) carbamate; de 1,1-diméthyléthyle et 191 g: (0,728 mole) de triphénylphosphine. On refroidit le mélange au bain de glace et on ajoute goutte à goutte 115 ml; (0,726 mole) de
- diéthylazodicarboxylate. On laisse sous agitation pendant l heure; on ajoute goutte à goutte 100 g. (0:52 mole) de 2
 - ki bromō-5-fluoro-phénol/∂onságite/pendantf2/heures/å√0°C et on
- a. laissé la température dus milieu réactionnel preyent à la température ambiante et ponsagite, pendant aune enuit; Unit
- 10. précipité, estoéliminé par filtration, no le offittratmest ensuite lavé avec de fla soude of Noete de l'eau, conosèche et sono évapore. On purifie de résidu obtenua par achromatographie sur colonne de gela de silice en séluant avec que métange. 70:30 de dichlorométhanes ett d'heptane and lou cono par par singuisme.
- On obtient 170 g de produit.

 [α] = -45,6° (c= 0,01; dichlorométhane), α = -45,6° (c= 0,01; dichlorométhane), α = -45,6° (c= 0,01; dichlorométhane).
 - 12.2. (S) = [1-(2-Bromo-5-fluorophénoxy) méthyl]propan=2-amine.

 12.4. (S) = [1-(2-Bromo-5-fluorophénoxy) méthyl]propan=2-amine.
- On porte au refux pendant 2 heures, 170 g (0,748,mol); de (S)[2-(2-bromo-5-fluorophénoxy)-1-méthyléthyl]carbamate de 1,1diméthyléthyle dissous dans 520 ml; d'eau et 260 ml d'acide
 chlorhydrique 12 N. On yerse 500 ml d'eau glacée et con
 extrait 5 fois avec 600 ml de toluène et une fois avec 400 ml
- 25 d'éther. Lacphase aqueuse est refroidie dans un bain d'eau glacée et alcalinisée cavec de la soude 10 N. On extrait trois fois avec 500 ml.d'éther, les phases organiques combinées sont a layées deux fois à l'eau et une fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on séche et
- on évapore sous pression réduite.
 On obtient 118 g de produit sous forme d'huile.
 [α] = + 2,8° (c=0,01; dichlorométhane)
 - 12.3. (S) -7-Fluoro-3-méthyl-3, 4-dihydro-2H-1, 4-benzoxazine

: :

Dans un tricol de 4 litres, sous atmosphère inerte, on place ...72 gc (0,768 mol) (de tert-butylate de sodium dans 1 litre de toluèné. On ajoute 50g de palladium de la constante de la cons tétrakis(triphénylphosphine) , puis une solution de 120 g 5 ...(0,48:mol) de..(S) = [1=(2=Bromo-5=fluorophénoxy) méthyl] propan-2-amine: dâns: 250 ml destoluène : Ono chauffes leomilieu. ್ರ réactionneldàs 110 ಮಿ Calety on plaisse agiteropendant 2 ha 30 min. On ajoute démouveau 3 gade catalyseur et maprès 5..h. 30 min d@agitation@al11008C,won laissewrefroidir leumilieu ... 10 réactionnéllet on ajoute litre d'éaule One agite, on laisse décanter et concextrait avecadu toluène. son créunit les phases organiques, don les dave à l'éeau, concles séche et concévapore 1 10 16 solvantosous pression réduite. On purificoparato 1 chromatographie sur colonne@de@gel@de@silide@en@elwant par du ್ಯಾಗ ಅನ್ನ ಆರಾ ಇ ಗಳನ್ನು ಹಾತುವರ ಗಳು 15 dichlorométhane. On obtient 21,5 g dè produit. $[\alpha] = -4.8^{\circ}$ (c=0,01; méthanol) an modernique qu'illat des misentes particulais particulais de la section de la communication de la commun 12.4. (S)-4-acétyl-7-fluoro-3-méthyl-3,4-dihydro-2H-1,4--20 benzoxažinė (g. 70. les den 7 - de day (her de adrod do 17) of I to gramadization of Atherical or the process of an analysis (1) Une solution de 21,54g (0,128 mole) de (S)-1[(7-fluoro-3methyl-3;4-dihydro-2H)-1;4-benzoxazin-4-yl]ethanone dans 60

mêthyl-3,4-dinydro-2H)-1,4-benzoxazin-4-yijethanone dans do mî de pyridine est refroidie au bâin de glace. On y ajoute 18,1 g ("0,15 mole) d'anhydride acetique, on laisse revenir à température ambiante et on agite pendant 48 h. On verse sur de l'eau glacée et on extrait deux fois à l'éthère on réunit les phases organiques, on les lave successivement à l'eau, à l'acide chlorhydrique dilué, à l'étau et à la saumure, puis on

30 les séche et on évapore le solvant sous pression réduite.
 On obtient 24,2 g de produit.
 [α] = + 102,9° (c=0,01; dichorométhane)

12.5. (S) -7-Fluoro-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-35 benzoxazine

On dissout 24 g. (0,114 mol) du composé obtenu à l'étape 12.4 dans 350 ml d'acide acétique glacial. On additionne goutte à goutte 8,4 ml (0,134 mol) d'acide nitrique fumant. Après avoir agité le milieu réactionnel pendant 4 haà environ _5 100°C, on évapore l'acide acétique sous pression réduite et ajoute 100 ml de toluène puis 500 ml de soude 3 N. On laisse . ase agiter au reflux pendant 3 h. On décante, on extrait au toluène. On réunit les phases organiques, on les lave à purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 50:50 de dichlorométhane et d'heptane. On sépare deux produits, à savoir: 34.0. (8)-2-(bloco 3-710cm-4-mirby)-4,5-* 3,8 g de (S)-7-fluoro-3-méthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-15 benzoxazine $[\alpha] = -65^{\circ} - (c = 0.016_{\odot})_{10} + dichlorométhane)_{10} + c_{10} + c_{10} + c_{10}$ 15.g de son régioisomère, le (S) 7-fluoro-3-méthyl-6-nitro-- as: 3,4 mdihydro: 2H-1,4 tbenzoxazineday one she seed to be :20 : Point (denfusion) : 132 Ce : so rea mbiser of basease, er es to [a]: 50579,733 (c=0,01; dichloromethane) was a following on a wrel so no keepp improvedent, the viouso as clearly a 12.609 (S)-7-Eluoro-3-methyl=3,4-dihydro-24-1,4-benzoxazine-5-ការ (amines) ខេត្តពី១ ភព១១១១១ ១៣ ១ ខែខេត្តស្ថា ស្នងស្នើ ១៩៣ ១៩ភាពអ្នក 25 God by Inc. A catholy integers be enjoyed about the Copy of Justile On introduit dans une fiole de Parro une solution de 3,45 g (0,0162 mole) de (S)-7-Fluoro-3-methyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1, 4-benzoxazine:dans:90 ml, doéthanol et une quantité catalytique d'oxyde de platine. On hydrogène pendant 1 heure 30 à température ambiante sous une pression de 40 psi (275.000 Pa) Onxfiltre le catalyseur, on le lave avec de l'éthanol, on récupère le filtrat et on évapore le solvant à sec. On obtient 2,9 g de produit solide. Point de fusion : 72°C $[\alpha] = -70.3^{\circ} \cdot (c=0.01; dichlorométhane)$ 35

12.7 (S)-8-Fluoro-4-methyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine-2(1H)-one William Contact of the Contact of th the state of the s On chauffé à 175°C au bain d'huile pendant 1 h 30 min, 2,9 g 5 (0,0162 mole) de (S)-7-Fluoro-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4benzoxazine 5-amine en présence de 1,8 g (0,0 mole) d'urée. On reprend le résidu par un mélange eauléther (50:50): On triture pour obtenir un precipité que l'on filtre pon lave à 1'eau et a l'éther, on seche pour obtenir 3,1 g de produit. 10 Point de fusion: 175°C to the the deal of the college $[\alpha] = +\frac{1}{3}3.96$ ($c^{2} = 0.01$; dimethylformamide) Situation in the contract of the separate deax principles 12.8. (S) -2-Chloro-8-fluoro-4-méthyl-4,5dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine. 8. S. WAST 100 YES 15 On chauffe à la température de reflux pendant 3 heures, 3,1 g (0,0148 mole) de (S) 48 Flúoro 4-méthyl 4,5- 60 - 6 2 dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine-2(PH) cone dans 70 ml de chlorure de phosphöfyře: One evápore le solvant a sec et 20 on reprend le résidu par de l'eau sglacée e tuon stitute le pH du milieu à 8 avec de l'ammonfaque l'On extrait deux fois à l'éther, on réunit les phases organiques, on les lave à Treau, on les sechedet on évapore le solvant à seca. On purifie par chromatographie sur colonne de gel dessilice en 25 éluant avec un mélange 50:50 d'acétate d'éthyle et d'heptane. On obtlent 1,850g de produit. The deal of the bound of the office of the original of the origi [a] 15,85% (c = 0,01; dichloromethane) has a fell And the advanced to the effective of the property 30 12.9. Oxalate de (S) - [:(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy] -8fluoro-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine: in the first of Leaves and Configuration and On chauffe à 70°C, une suspension de 0,08 g'(0,002 mol) d'hydrure de sodium (en dispersion à 60%) dans l'amlade 35 tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte une solution de

CONTRACTOR OF THE CO

- 0,34 g: (0,002 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans 3 ml de tétrahydrofurane. On agite le mélange pendant 1 h , puis on le refroidit dans un bain de glace et on ajoute 0,45 g (0,002 mole) de (S)-2-Chloro-8-fluoro-4-méthyl-4,5-5 dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzoxazine. On agite le mélange pendant 1 heure à température ambiante, puis 2 heures à 55°C et on le verse dans de l'eau glacée. On extrait deux fois avec de l'éther éthylique, on réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solyant. On purifie le résidu sur colonne de gel de silice en-éluant avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.

 On obtient 0,48 g de produit.

 En ajoutant à la base un équivalent d'acide oxalique dans un mélange d'éther et de méthanol, on obtient l'oxalate.
- 20 Exemple 13: 2-[(1-Butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4,4-diméthyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de][1,4] benzoxazine

Point de fusion : 140°C

An Anticolor Strage Control of the Control

 $[\alpha] = +7,9^{\circ} (c = 0,01, méthanol).$

13.1.3,3-Dimethyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-carbonitrile

A 30 g (0,131 mole) de 4-chloro-3,5-dinitrobenzonitrile dissous dans 520 ml de méthanol, on ajoute 25 g (0,28 mole) de 2-amino-2-méthyl-1-propanol on porte au reflux pendant 30 min. On refroidit le mélange dans un bain d'eau glacée et on ajoute en 10 min, 52 ml (0,278 mole) de méthylate de sodium 5,35 N. On porte au reflux pendant 45 min. On laisse revenir à température ambiante et on concentre le mélange en évaporant sous pression réduite. On essore le précipité, on lave avec du méthanol et de l'eau et on sèche. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec

un mélange de dichlorométhane et d'heptane (50:50).

On obtient 170g de produit.

Point de fusion: 178°C:

5 13.2. Acide 3,3-dimethýl-5-hitro-3,4-dihydro-2H-1,4benzoxazine-7-Carboxýlique a samad Joseph a dy do s sa dia samado sepsily astronom samad samad

Park the control of t

On chauffe à 170°C pendant 1 heure une solution de 8,2 g (0,035 ml) de 3,3 dimethyl-5-hitro-3,4-dinydro-2H-1,4-

10 benzoxazine-7-carbonitrile et 40 ml d'acide sulfurique dans 40 ml d'eau. On refroidit, on essore le précipité, on lave à l'eau et on sèche.

On obtient 7,57 g de produituirem en la lance de lance de la un la completa en la

15 13.3. (3,3-Dimethyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl) carbamate de 1,1-dimethylethyle

A une suspension de 8,6 g (0,034 mole) d'acide 3,3-diméthyl5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-carboxylique dans
20 100 ml de tert-butanol, on ajoute 5,2 ml (0,037-mole) de triéthylamine. On agite 5 min, on ajoute 8,1 ml (0,037 mole) d'azoture de diphénylphosphoryle et on porte au reflux pendant 3 heures. On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend par du dichlorométhane et on alcalinise

avec de la soude 1 N. On filtre un léger insoluble sur Célite, on décante et on extrait trois fois la phase aqueuse au dichlorométhane. On réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de 30 silice en éluant avec du dichlorométhane.

On obtient 8 g de produit.

On optient 8 g de produit.

13.4. (3,3-Diméthyl-5-amino-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl) carbamate de 1,1-diméthyléthyle

35

On introduit dans une fiole de Parr, 4 g (0,048 mole) de (3,3-diméthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl) carbamate de 1,1-diméthyléthyle dans 130 ml d'éthanol et une quantité catalytique d'oxyde de platine. On hydrogène pendant une heure à température ambiante sous une pression de 50 psi (344.000 Pa). On filtre ensuite le catalyseur, on le lave avec de l'éthanol, on récupère le filtrat et on évapore le solvant à sec.

On obtient 4,1 g de produit.

in 1910 Point de fusions: 426°C. William in the land of the land o

at the following and appropriate the control of the source and and the control of

13.50*(474-Diméthyl-2-oxo-1,2,4,5-tétrahydroimidaz[175,4-de]

-45 Con additionne co, 36 g. (0,0022 mole) de carbonyl diimidazole à une solution de 0,5 g. (0,002 mole) de (3,3-diméthyl-5-amino-diméthyl-6-2H-1,4-benzoxazin-7-yl) carbamate descloled diméthyléthylecdans som de tétrahydrofutane. On agite à

température lambiante pendante la heures con évapore le solvant 20 sous pression réduite, son reprend le résidu par de l'éther et de si caux on extrait deux fois à l'éther on réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèchemet on évapore le solvant à sec. On punifie le résidu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane,

25 méthanol et ammoniaque (95:0,5).

Point de fusion: 233°C.

13:6. 4,4=Diméthyl-2-oxo-8-amino-1,2,4,5-dihydroimidazo

30 [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine

On agite à 75°C:pendant 2 heures 1,-1,g (0,00344 mole), de

('4,4-diméthyl-2-oxo-1,2,4,5-tétrahydroimidaz[1,5,4-de]

[1,4]benzoxazin-8-yl) carbamate de 1,1-diméthyléthyle dans

35 3.5 ml d'acide chlorhydrique 3 N.et 10 ml d'éthanol. On

évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidue par un mélange de toluène etc.d'éthanoliset on évapore.

On répète deux fois de procédé.

On obtient 0,75 mg de produit/ sous forme de chlorhydrate qui cristallise dans un mélange d'éthanoliset d'éther.

11.7 mg 4,4-Diméthyl-2-oxo-1/2,4,5-dihydroimidazo ([1,5,4-de] [1,4] benzoxazine

10 On ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique concentré (0,011 mole) à 0,72 g (0,0028 mole) de 4,4-diméthyl-2-oxo-8-amino-1,2,4,5dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine dissous dans 4 ml d'eau. On refroidit de milieu réactionnel avec un bain d'eau et de glace et on additionne goutte à goutte une solution de 15 00,225 g (0,00337 mole) de sodium nitrite dans 1,7 ml; d'eau. On agite 20 min et on ajoute goutte à goutte 4 ml d'acide hypophosphoreux, on laisse revenir à température ambiante et 6 On agite pendant 3 wheures. On neutralise ile milieumin The last reaction nel savec sdeel'a soude, the Supuls solding carbonate, 200 on filtre le précipité, conclectave à bhreau et son le sèche. On purifile le résidu sur colonnende gelade, silice gen éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (50: 50) with """On obtleht O,4 sg de produit. The standard of erograe Point de fusion: :4177°C: Test Tuber to the ending we for - with a most policy and Jan Lorent am 188 25 13.8. 4,4-Diméthyl-2-chloro-4,5-dihydroimidazo,[1,5,4-de]

On verse 7 ml de chlorure de phosphorylensur 0,38 g (0,00186 30 mole) de 4,4-diméthyl-2-oxo-1,2,4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine. On chauffe le mélange au reflux pendant 3 heures puis on évapore le solvant à sec et on reprend le résidu par de l'eau glacée puis parsune solution d'amoniaque concentrée. On extrait ensuite avec de l'éther éthylique, on 35 réunit les phases organiques, on les sèche et on évapore le

[1,4] benzoxazine

Commence of the Commence of th

solvanteà section de la contrata del contrata de la contrata del contrata de la contrata del contrata de la contrata del contrata de la contrata del contrata del contrata de la contrata de la contrata del contrata del

A une suspension de 0,08 go(0,002 mol) d'hydrure de sodium (en dispersion à 60 %) dans l'une de N/N-diméthylformanide,

- on ajoute goutte à goutte à 60°C, une solution de 0,35 gui (0,002 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans 2 ml de N,N-diméthýldormamide. On agité le mélange pendant de h, puis on le refroidit dans un bain de glace et son ajoute 0,23 g (0,001 mole) de 4,4-diméthyl-2-chloro-4,5-dihydroimidazo
- diméthylformamide: On agite le mélange pendante 2 heures à unit de l'éthylformamide: On agite le mélange pendante 2 heures à unit de têmpérature ambiante puis on le refroidit et conchenverse pus dans de l'étaurglacée. On extrait étrois fois avec des l'éther de l'éthylique, on réunit eles phases organiques, on des dans de l'éther de l'éthylique, on réennit eles phases organiques, on des dans de l'étaur de le con évapore l'étaolvant don obtient 0,5 de g' de résidurque l'onépurifie ensuite sur colonne de gel de
 - silfice en éluant avec unamélange 195/5/0,35 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.

 On obtient 0,2 g de produit aqui cristallise sous forme de
 - 25 base libre dans de l'heptane.

 Point de fusion : 8600 de la Sandamine de la faction de la faction

Exemple 14: 2-[(1-Butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4,4-diméthyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine-8-

- 30 carbonitrile o en en solo el 2000 de la colo el 2000 de 200
- 35 On place dans une fiole de Parr, 4 g (0,017 mole) de 3,3-

diméthyl-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-,7-; carbonitrile en solution dans 250 ml d'éthanol? On réalise une hydrogénation catalytique en présence de 0,5 g de palladium sur charbon à 5% empoisonné avec du sulfate de 5. barium::on chauffe:a:40°C; pendant:6theures; de sorte à absorber 76 psis(524:000) Pa) dlhydrogène si On filtre le catalyseur, on le lave avec de l'éthanol, on récupère le filtratuetion févapore de double de securitant de securitant que la montre de la filteratura de la companya de la filteratura de la fil on obtient:3,25% de produit que l'on utilise tel quel dans n in Albansk Johanadaka saat too gegete is helio in ook gete 1800 s 14.2.,4,4-Diméthyl-2-oxo-8-carbonitrile-1,2,4,5-. (dihydroimidazo:[1,5,4-de], [1,4]benzoxazine.com.or.com ob, 201 money da 4, 4 dimentyt i yttory dyt arhydrolmfesic 15 On chauffe và 170°C au bain d'huile pendant 1 heure, 3,25 g (0.016) mole) de 3.3-dimethyl-5-amino-3.4-dihydro-2H-1.4benzoxazine-7/4 carbonitrile en présence de 2,4/5, (0,04) mole) on the distriction of the structure solide, que bloom reprend par sun mélange s seau: tether (50: 50) ston fibre le précipités on le daye à l'eau 3.20 retra licetheredicthyliquemet on le sèche sous vide on purifie ... le le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de or de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de - เยอก แหน่น ^{รา} โด การเปลิ่ม méthanol (98:2). Someobtient 3,67 ag de produit. Som a single for the local se NOW THE STORES OF BUILDING STATES 25 14.3. 4,4-Diméthyl-2-chloro-8-carbonitrile-1,2,4,5 dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine erendinus territoriaxon sa ere karancia perceptud de esse e jugisjante. On verse 75 ml de chlorure de phosphoryle sur 3,67 g (0,016 dihydroimidazo[1,2,5,4-de] [1,4]benzoxazine. On chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures puis on évapore le solvant à sec et on reprend le résidu par de l'eau glacée, puis par une solution d'amoniaque concentrée jusqu'à pH basique. On filtre le précipité, on le lave à l'eau et on le sèche. On

obtient 2,80 g de résidu que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98:2).

On obtient 2,43 g de produit.

14.4. 2-[(1=Butylpiperidin-4-yl)methoxy]=4,4-dimethyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de]=[1,4] benzoxazine=8-carbonitrile

-25 for 0.186 0.07 . Stability of the 430 0.086 0.086 0.086 0.086 0.086 0.086

A une suspension de 0,48 g (0,012 mol) d'hydrure de sodium

(en dispersion à 60 %) dans 6 ml de N,N-diméthylformamide, on ajouté goutte à 60°C, une solution de 1,84 g (0,0107 mole) de 1-n-butyl-4-pipéridine méthanol dans 6 ml de N,N-diméthylformamide. On agite le mélange pendant 1 h, puis on le réfroidit dans un bain de glace set on ajouté 2,43 g

- 15 (0,0098 mole) de 4,4-diméthyl-2-chloro-8-carbonitrile-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine on agite le mélange pendant I heure à température ambiante, puis on le refroidit et on le verse dans de l'eau glacée on Onefiltre le précipité, on le lave à l'eau et à l'éther diéthylique et on
- 20 le sèche. On obtient 3,01 g de résidu que l'on purifie ensuite sur colonne de gel de silice avec un mélange.
 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque.
 On obtient 2,56 g de produit.
 Point de fusion : 142°C
 - Exemple 15: (E)-But-2-ènedioate de N-[(butylpipéridin-4-yl))méthyl]4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de]:[1,4]benzoxazine-2-amine
 - 30 **15.1.** 4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-amine

On dissout 10 g (0,066 mole) de 5-amino-3,4-dihydro-2H 1,4-benzoxazine dans 40 ml de méthanol et on l'ajoute goutte à goutte, sous atmosphère inerte, à une solution de 9,9 g

10 mg/ 11 mg/ 11

35 (0,093 mole) de bromure de cyanogène dans 40 ml de

dichlorométhane refroidie dans un bain eau-glace. On laisse le mélange revenir à la température ambiante et on laisse sous agitation pendant 4 heures. Ensuite, on évapore le solvant à sec, on reprend le résidu par de l'eau glacée et on alcalinise le milieu avec du sodium carbonate. On extrait au dichlorométhane, on réunit les, phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche et on évapore le solvant.

On obtient 6 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

10 January 1947 And School and January 1948 And School and School

On chauffe à 60°C une solution de 5 g (0,025 mole) d'acide 1(1-oxobutyl) pipéridine-4-carboxylique dans 20 ml de dichlorométhane puis on ajoute une solution de 2,4 ml de chlorure de thionyle dans 5 ml de dichlorométhane. On agite le mélange pendant une heure à 60°C puis on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 5 g (0,025 mole) de chlorure d'acide qui sont repris par 50 ml de dichlorométhane et 16 ml de triéthylamine. On agite le mélange pendant 30 min, puis on le refroidit dans un bain de glace et on ajoute par petites portions, 2 g (0,011 mole) de 4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4] benzimidazole-2-amine. On agite à température ambiante pendant 48 heures, puis on évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (95:5).

15.3. (E)-But-2-ènedioate de N-[(butylpipéridin-4-yl)méthyl]4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-amine

35 A une suspension de 0,58 g d'hydrure de lithium et

On obtient 2,7 g de produit.

d'aluminium dans 5 ml de tétrahydrofurane anhydre, refroidie dans un bain d'eau glacée, on ajoute goutte à goutte, une solution de 2,7 g (0,0076 mole) de N-(4,5dihydroimidazo[1,5,4=de] [1,4]benzoxazine-2-yl)-1-(1-5 oxobutýl) piperidin-4 carboxamide dans 20 ml de tetrahydrofurane anhydre. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 6 heures puis on le neutralise à 0°C, en ajoutant goutte à goutte, 1,1 ml d'eau, 1,1 ml d'hydroxyde de sodium à 15 % puis 3,3 ml d'eau. On agite le melange pendant 30 min, puis on le filtre sur Célite, on lave avec-du-tétrahydrofuranne et de l'eau et on évapore le filtrat. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en eluant, avec un melange 95/5/0,5 de dichloromethane, de methanol et d'amoniaque. On obtient 1,5 g de produit . En ajoutant à la base deux equivalents d'acide fumarique dans un melange d'éthanoliet d'isopropanol, on obtient le difumarate. Point de fusion: 190°C. D'autres composés de l'invention, obtenus selon les procédés --- décrits ci-dessus, sont décrits dans la tableau ci-après:

and the second of the second o

	a Çş	. j - // . s.	, حق	٠, ٠		, <u> </u>	ი . ი	· "	1.	_ ک	· in the	} <u>-2.;</u>	100	
te (1) Section (1) Section (1) Section (1) Section (1) Section (1)	- Base/sel	- xoxalate x	्रीटा <u>,</u> (1:1) है	÷oxalate (1:1)	: HCF(1 部) デ	((t':1)(1)H)	oxalate (1:1)	oxalate (1:1)	oxalage (1:1)	් ම් <mark>ව්</mark> යමුණි දි	Equipment (1917)	okalate (1:1)	ं है हैं है जे हैं हैं हैं हैं	fumarate, $(1:2)$
na ali en di Sola di Sola di Sola di Sola di Sola di Sola di Sola di Sola di Sola di Sola di Sola di S	ုံ (ထုံ) _စ ည်	3	ST.	pr _o ₹	· 9'16= :	1 + 4.1	₫'2 <u>''</u> - }	, +22,5	6,4°	<u> </u>	ာ ရှိ/9ဏ္ဍ သို့	.by -ns	-22,6	1 _{et}
os syon sign of control	FE(C)	ក្នុង <u>ក្</u> នុង ទី ទី ទី ទី ទី ទី ទី ទី	U 144 E	[©] 160 E	น์ใน-รียน์วี	182 H	∰. 58⊱160	% <u>7</u> 62 ₽	6 B7L,	ë 183 ≧	148-150 2 0 0	13. Br3£	75-78	190
. (CH ₂)		n-jButyle ្នំ ្ញុំ		n-Butyle	n-Butylet	n-Butyle	n-Benzyle	n-Benzyle	กะั้Bบ¢ั้ง1 <i>ย</i> ี	n_Butyle_	an-Butylet nancylet nancy nancylet			n-Butyle
or a winter of the control of the co	ະ ຂ . ເຕ . R 3	(8,−NH− 	J 7 H	н 5	н > 3	(2 H 2)	SO H C	ි ස ක	38-C1 ≘	, 85N (Me) 5.	28-NH ₂ €		ેલ્ડ ≖	± 02
. a á (qs-) o ó tf∨ldi g	R2	Н	Н	Н	н	Н	Н	Н	Н	н	н	H	Ή	×
	R_1	(R) – ме	Н	Me	(R) -Me	(S) -Me	(R) -Me	(S) –Me	(S)-Me	(R)-Me	(S) -ме	н	(R) -Me	×
:	u	1	1	1	1	1	1	1	ι	1	τ	1	1	1
	¥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	N-Me	H-N
	N°	1	2	3	4	2	9	۷	8	6	10	11	12	13

				_							_									
base/sel	oxalate	(1:1)	HC1 (1:1)	base	10000000000000000000000000000000000000	oxalate	(1:1)	,	eseq '6.4.	pase	pase		base	oxajate	(1:1)	oxalate	(1:1)	fumarate	001 (101)	
$[\alpha]_{D}^{20}$	+ 3,3		8'6 +	- 4.5	۲ 	-5,7	9		10 10 1	N 15 "		ب ن ن		- 0,28		£'9 -		- 0,42	tor.	
F° (C)	174		186	188-190	en tos	169-170	131-301		-8.6.	142	105		175-177	146-148		124-126		180-182	iotag	
R4	n-Butyle		n-Butyle	- (CH ₂),	U-SOZNHZ 6	- (CH ₂) ₂	NHSO ₂ Me		n-Butyle	n-Butyle	n-Butyle		graphtyle	nçButyle		n-Butyle	at , branches, do said to the first of a to the	n-Butyle	2145016412	
R3	H		.siyHnsa	H	관	Ħ			H.	9-8-6"	8-CH ₂	NH2	-8-CONH2	8-NO2		8 NH2		8 WHAC	÷.	300
R_2	Н		ತರಿಂ ಗ ರಿ ಆ	н	E	H			Me		Me		Me	Ħ		# -		н		
R ₁	(S) -Me		Lette(S):=Mes	(R) -Me		(R) -Me	- - - - - - - - - - - - - - - - - - -		Me.	Me	Me -	HW //	Me	(R) <u>- M</u> e		(R),-Me		(R) -Me	****	
u	0		187 2 % 2	1		·			1	Î	1		1	7	Section 1. S. S. Section 1.	н,		н		1 1 1 1
Y	0		10 m T 5.	0		. 0			Ο.	Ò.	0		0	03			-	0		
。 N	14		15:	16		17			18	19	20		21-	22		23		24	-	<i>:</i>

										,	,										
base/sel	oxalate	· rasg.(1:1)		oxalate	(1:1)	oxalate	(1:1)	oxalate	(1:1,5)	əseq	oxalate	(1:1)	oxalate	0 > 0 (1):2)	oxalate	(1:1)	,				
[a] _D ²⁰	- 4,2			.		4, .83		9'9 -	-	- 3,2	6'1 +		-	-7 :	6'L -			= 4			,
F° (C)	166-168			1.140 TO		135-136	112-711	155-157	502	170	1,40		165-167	186. 1591	138	188- 481	1	27			
Rq	n-Butyle	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1		n-Buty,je		=(GH2)3j s	NHSQ2Mer.	H	C MOLATH	31- R.H. 4, 5	n-Butyle		n≓Butyle	1.780	n-Bùtÿle		,				
R3	-8	NHSO ₂ Me		.8-7.E.3		# · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	5:-4:0	H	- 35,3~**	-8-SO2NH2		the at the contractangue (offices co. 8	8-NH ₂	÷	3-8	*si		un groupe methyle.			
R2	H	: 7		Ħ		Ħ,	1.00	H	1 ; 13	H	Ĥ		Me	٠,	Н	:		un groupe			, - 3 , - 3
R ₁	(R)-Me	•3		Me		(R) -Me		_(R) =Me_	77.0	-(R)-Me	(S)=Me_		Me	व + - ; रो	(R) -Me	1.1		represente			
и			·	H .		r-1"	: : t-	L			1		<u>н</u>		-			cableau Me rep	.	• •	••
Y	0			0		0		0		.0	0		0		0			ce table			
N°	-25-			26	•	27		28		. 29	-30-		31		32			Dans			

Les composés de formules I et XXI selon l'invention, ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

At the second of the

Sacal companies acome to the first term of the first period of the Ils ont en particulier été testés quant à leurs effets. inhibiteurs deela liaison du [3H] - (S) -zacopride avec les récepteurs sérotoninergiques (de type 5-HT; du cortex (de rat, selon la méthode décrite par N.M. Barnes et Coll., dans J. Para Des rats mâles Sprague-Dawley (OFA, Iffa, credo) de 200 a 250 g sont euthanasiés et leur cerveau est prélevé. On 👵 dissèque le cortex et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur 6 20Polytron (position#7,200s) Adans 20% volúmes de tampon Tris 15 25 mM S(pH = 7,4, 22°C) On centrifuge Phomogenati pendant 10 min a 45000xg (dans une centrifugeuse SORVALL munie d'un rotor SS34), puis le culot est remis en suspension dans 10 volumes de tampon Tris et incubé a 37° c pendant 10 min sous agitation. On diluê ensuite la suspension à 20 volumes a 20 1 aide de tampon Tris et on centrifuge dans les mêmes conditions que précédemment. Le culot obtenu est remissen suspension dans 5 Volumes de tampon Tris puis réparti en fractions aliquotes de 5 ml qui sont congelées à 780°C . Le jour de d'expérience, la préparation est décongelée à 4°C puis 25 diluée 1, 2 fois à l'aide du tampon d'incubation Tris-NaCl. (Tris, 25 mM, NaCl: 150 mM, pH, = 7, 4, 22°C) La suspension membranaire (100 µl, 1 mg de protéines) est. incubée à 25°C pendant 25 min en présence de 0,5 nM de [3H]-(S)-zacopride (activité spécifique : 75-85 Ci/mmole, Amersham, 30 Little Chalfont, Royaume Uni) dans un volume final de 500 µl de tampon Tris-NaCl, en l'absence ou en présence du composé à But it sugar in the proof On arrête l'incubation par filtration en utilisant des filtres Whatman GF/B préalablement traités avec de la polyéthylènimine (0,1 %). Chaque tube réactionnel est prédilué avec 4 ml de

tampon Tris-NaCl puis rincé 3 fois avec 4,5 ml de tampon Tris-Service of the contract of the Les filtres sont prédécoupés avant séchage dans l'étuve (120°C, 5 min). La radioactivité retenue sur les filtres est 5 mesurée par scintigraphie liquide. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 10 pM de MDL 72222. Pour chaque concentration de composé étudié, son détermine le pourcentage dinhibition_decla_liaison_spécifique.duc[3H]-(S)zacopride, puis la concentration du composé inhibant 50 % de 10 la liaison spécifique du [3H]-(S)-zacopride (CI₅₀)? Les CI_{so} des composés de l'invention se situent entre 10 nM et 10 mm. Aveloa, ter altribution to the Rolling office to the can and to the chilate to become you will not be accurate to beginned. Les composés de linvention ont également été étudiés quant à leur, affinité, vis-à-vis des récepteurs 5-HT4 dans, le striatum de cobaye, selon la méthode décrite par Grossman et coll., dans, Br., J., Pharmacol., 109, 618-624 (1993) On euthanasie des cobayes (Hartley, Charles River) de 300 à 400 guet on prélève leur cerveau. On excise les striata et on les congèle à - 80°C. Le jour de l'expérience on décongèle le tissu a + 4°C dans 33 volumes de tampon Hépès NaOH 50 mM (pH = 7,4, à 20°C) et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron On centrifuge 1 homogénat pendant 10 min à 48000xg, on recupere le culot, on le remet en suspension et on le centrifuge de nouveau dans les mêmes conditions. On suspend le culot final dans du tampon Hépès-NaOH (30 mg de tissu frais/ml). Cetté suspension membranaire est utilisée telle $au_{\mathbf{quelifie}}^{(n)}$. The second second is the constant of the second se On incube 100 ul de la suspension membranaire à 0°C pendant 30 120 minutes, en présence de 0,1 nM de (3H)GR113808 (activité spécifique: 80-85 Ci/mmole), dans un volume final de 1 ml de tampon Hépès-NaOH (50 mM, pH = 7,4), en l'absence ou en présence du composé à tester. On arrête l'incubation par filtration sur filtres Whatman GF/B®, préalablement traités avec de la polyéthylèneimine 0,1 %, on rince chaque tube par 4

ml de tampon à 0°C et on efiltre de nouveau. On mesure la radioactivité retenue sur les filtres, par scintigraphie sur liquidel On détermine la liaison non spécifique en présence de cosérotonine 30puMis a radioactivité de la la serie de la serotonine sopulais de la company de la serotonine sopulais de la company de la serotonine sopulais de la company de la compan

- 5 La liaison spécifique représente 90: % de la radioactivité
- do totaletrécupérée sur leafiltres and orange en la partique à
- Pour chaque concentration de composé étudié, non détermine le pour centage d'inhibition de la liaison spécifique du [3H]GR113808 puis la concentration du composé testé qui inhibe 10 50 % de la liaison spécifique (CI₅₀).
- Les CT50 des ecomposés de libinventiones situent lentre, 0,4nM et sur 1 pM mor de seècuen les locations de la location de la l
- 450sgqsOnbprélèvezrapidementhun fragmentzdienyjronglu5gcm de
- 20) lá partied terminale (dephoesophage, longélimine lascouche) oc musculaire, consouvrembongitudinalement shartunique mugueuse bomusculaire interne, non la monte dans une cuye à organe disolé contenantaunes solutions de Krebs-Henseleit à à 32°C oxygénée par un courant carbogène (95% O2 et 5% CO2), et on la connecte à un
- 25 transducteursisométriquesous unertension basaleodec0,5eg. 28

 25 Les composésusontsétudiés engongentgations paragraphiques sonts composésusontsétudiés engongentgations qualifes sonts enter des 0x1xnmole/1/arlonumole/1/arlonumole/1/arlonumole/1/arlonumole/1/arlonumole/1/arlonumole/1/arlonumole/1/arlonumole/1/arlonumole/1/archoisie

 25 commesagonistes des références arros ar
- 30 Les composés de'l'invention sont actifs dans ce test.

Les résultats des tests biologiques montrent que les composés de formule I et XXI selon l'invention, sont des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques $5-HT_3$ et $5-HT_4$.

35 Ils peuvent donc être utilisés pour pour la préparation de médicaments destinés à agir en tant qu'antagonistes des

récepteurs sérotoninergiques 5-HT3 et 5-HT4. Les composés de l'invention de formule (Let XXI, sontina) particulièrement utiles pour le traitement èt/ou la prévention des troubles fonctionnels intestinaux tels que la diarrhée, le 5 réflux oesophagien/les troubles moteurs intestinaux, les troubles de la secrétion intestinale, du côlon irritable, de la viscérosensibilité; de la fibrose kystique du pancréas, du syndrome carcinòïde; de l'incontinence urinàire ours intestinale, du mégacôlon. . The control of the con . (malls object at boys into take as as it is in the

Les composés de l'invention sont encore utiles en vue du traitement et/ou de la prévention des nausées et vomissements, ီစုခ်ိုင်နေ၏စိုးမြီး/ငုံစိုက်နိုင်ငံပည်း fs ခြံုပ်ကိုရင်အပြောကောင်း antitumoral တယ် မိန Tradministrationid un-anesthesique (edu spasme oesophagien;

schizophrenie/ Lla manue/ lwanxiété et la dépression des troubles de la cognition tels que la démence sénile oue: présentite dant mers, deplaceus inésie, desadouleurs, de nigraines etomáux demtété sudesetroubles de laqdépendance ou

10

- 20 dûnsevrage de Alabool ousde droguesb; edes itroubles de la 👀 "fönction gastrointestinalentels que dyspepsie, , utcère parm ~ -peptique? áigreursad'estomac, oflatulences #3 desetroubles. du Sýstěme cardiovascularre et des troubles respiratoires. or courant carbogene (99%), or 5% CC41, ot on la conrocce 1 et
 - 25 Les composésade Pinvention, sensassociation: avecides exci- . 4 prents appropriés, peuvent être présentés sous toutes formes convenant à une administration orale ou parentérale, telles que comprimés dragées ; gélules, capsules, ésuspensions ou solutions buvables ou injectables plète dosées pour permettre une administration de 0,005 à 5 mg/kg, 1 à 4 fois par jour.

the company of the c The second medical could be able to the contract of the second of the se Constitution of the State of th The American Street Street, San Street The first of the arms of the design of the second section is the second section of the second section in the second section is a second section of the second section in the second section is a second section of the second section in the second section is a second section of the second section in the second section is a second section of the second section in the second section is a second section of the second section is a section of the second section of the second section is a second section of the second section of the second section is a second section of the sect

Contract to the state of the second of the second

REVENDICATIONS

1. Composés dérivés d'imidazobenzoxazine de formule générale I

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que

des acides.

35

 R_1 et R_2 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupe méthyle.

- 5 3. Composés selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisés en ce que R₃ représente un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe amino et R₄ représente un groupe alkyle comprenant de 2 à 6 atomes de carbone, préférentiellement un groupe n-butyle, un groupe benzyle ou un groupe
- 10 (CH₂)_m-NR₉SO₂R₁₀ ou (CH₂)_z-SO₂NR₁₁R₁₂, où, respectivement, R₉¹ est un atomerd hydrogene, R₁₀¹ est un groupe methyle, R₁₁ et R₁₂ représentent chacun un satomerd hydrogène et smalt azisont et els que définis dans la révendication (T₂ * 804.07) et que de la représente de la restation de la représente de la représente de la représente de la
- 15 4. Composés selon l'uné des revendications l'étés, se la caracterisés en ce que "Y réprésenté O ou MH et nimestégal à 1.
- 5. Composés selon l'une des revendications la 4, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous la forme de selson de préférence sous la forme de préférence sous la forme
- 6. Composes selon la revendication 1, caracterises en ce qu'ils consistent en la 2-[(1-butylpiperidin-4-yi) methòxy]-425 methyl-4,5-dihydrolmidazo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine, sous forme d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, y compris de mélanges racémiques, et leurs sels d'addition à des

acides, pharmaceutiquement acceptables.

7. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils consistent en la 2-[(1-butylpipéridin-4-yl)méthoxy]-4,4-dimethyl-4,5-dihydroimidazo [1,5,4-de][1,4] benzoxazine et ses sels d'addition à des acides, pharmaceutiquement acceptables.

8. Procédé de préparation des composés de formule I selon

35

l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

(i) on fait réagir un composé de formule II

5

15

on we targer raceful ques, ye were sais o'sfilte a a des ou con $III = R - N - N(HO) \cdot YH$ at revealt in the second bhat we estimate on the sample of the same in the same of the same of

dans, laquelle: Ymet in ontakes, significations, indiquées dans la revendication electre R₄ meprésente un groupe benzyle ound me ontakyle; et longrécupère un composé de formule La tell que défini dans la revendication lou R₄ représente un groupe 20. benzyle ou n-alkyle, 100 % 200 %

(ii) le cas échéant, on débenzyle un composé de formule I où R4 est un groupe benzyle obtenu à l'étape (i) ci-dessus, pour former un composé de vformule Ia.

77. 7. 3 BH MAL³3 70%

25 who send R_3 with $Y = (CH_2)n$ with respect of largered R_2 of the send of the se

- 30 où R_1 , R_2 , R_3 , Y et n ont les significations indiquées dans la revendication 1,
 - (iii) le cas échéant, on fait réagir les composés de formule Ia avec un halogénure de formule X_1R_{16} , où R_{16} a toutes les significations de R_4 mentionnées ci-dessus, à l'exception de
- 35 l'hydrogène et X₁ est atome d'halogène, de préférence le brome.

21

9. Dérivés N-oxyde des composés selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisés en ce qu'ils présentent la formule XXI suivante

$$R_{3} = N - Y - (CH_{2}) n - N - R_{4}$$

$$N - R_{4}$$

$$N - R_{4}$$

$$N - R_{4}$$

$$N - R_{4}$$

5

15

25

odans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, Yeetan, ont les significations indiquées dans l'une des revendications l'à 4, sous forme d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, sy compris de mélanges racémiques, et leurs sels d'addition à des acides, notamment leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10: Composés, notamment utiles comme intermédiaires de ans synthèse des composés selon 10 une des revendications de à 7, caractérisés en ce qu'ils présentent la formule Hasuivante

dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les significations indiquées dans l'une des revendications 1 à 3.

11. Composés, notamment utiles comme intermédiaires de synthèse des composés selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisés en ce qu'ils présentent la formule VI suivante

 $R_{3} = 0$ $N_{R_{2}} = 0$ $N_{R_{2}} = 0$ $R_{3} = 0$

dans l'aquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les significations indiquées dans l'une des revendications 1 à 3.

Committee and the Atlanta and the Committee of

- 12. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 7 et 9.
- 13. Composition pharmaceutique caractérisé en ce qu'elle comprend au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 7 et 9, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 14. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1
 10 à 7 et 9 pour la préparation d'un médicament destiné à agir en tant qu'antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ et 5-HT₄.
- 15. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1
 15 à 7 et 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention des troubles fonctionnels intestinaux.

्म मुंदर देव से उपराय

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL

RAPPORT DE RECHERCHE

2747678 Nº d'enregistrement national

PROPRIETE INDUSTRIELLE --

PRELIMINAIRE établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

FA 526534. FR 9605002

್ಷಾಗ್ರಾಮಕ್ಕಿ ಕೆರು ಕ್ರಾಮಿಕ್		de la demande examinée					
EP 0 646 583 A (SYNTHELABO *"page 14, lighe 37 - page revendication 1 *) 5 Avril 1995	1,14	1				
* page 4, ligne 33 - ligne	47 *	10,11	•				
£	•		·: ·				
			. The transfer of the second				
to take the control of the	9 - S - 40 - 12		serritorio Et				
ir e	*		∞c € (
	$(x,y) \to x \in (x,y) \in \Sigma$		SOUTH THAT TO SEA				
			រាជាសម្រាប់ ស្ព្រំពេញ បានប្រ				
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)				
Det	d'orbinoment de la recherche	1	Examinateur				
<i>2</i> 44	9 Janvier 1997	Alfaro Faus, I					
rticulièrement pertinent en combinaison avec un tre document de la cuême catégorie rtinent à l'encontre d'au molas une revendication	E : document de br à la date de dep de dépôt ou qu' D : cité dans la des L : cité pour d'autr	evet bénéficiant o dt et qui n'a été à une date postè nande es raisons	publié qu'à cette date rieure.				
	Date	Date of achievement de la recherche 9 Janvier 1997 CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES riculifèrement pertipent en combination avec un tre document de la même catégorie ricinent à l'un seul riculifèrement pertipent en combination avec un tre document de la même catégorie ricinent à l'escoutre d'au moias une revendication arrière-pian technologique général vulgation non-berite Date d'achievement de la recherche 9 Janvier 1997 T: thèorie ou prince E: document de la recherche E: document de la recherche Ain date de dept ou qu' D: chté dans la dec dépôt ou qu' D: chté dans la dec de dépôt ou qu' D: chté dans la dec de depôt ou qu' L: cité pour d'autre L: cité pour d'autre d': membre de la recherche	Date of achievement da la recherche 9 Janvier 1997 Al CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES riculiferament persisent à lui seul riculiferament persisent à lui seul riculiferament persisent de nombhaiston avec un riculiferament persisent à lui seul riculiferament persisent de lui seul riculiferament persisent de lui seul riculiferament persisent à lui seul riculiferament persisent de lui seul riculiferament de lui seul riculiferament persisent de lui seul riculiferament de lui seul riculiferament persisent de lui seul riculiferament de lui seul riculiferament de lui seul riculiferame				

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

□ OTHER:

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.